

10/030694

PCT/JP00/04616

JPO/4616

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

#2

REC'D	10.07.00
25 AUG 2000	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月15日

4

出願番号

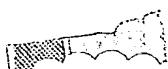
Application Number:

平成11年特許願第201447号

出願人

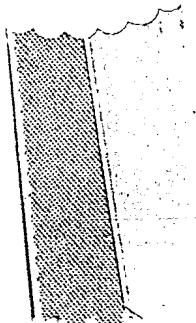
Applicant(s):

住友製薬株式会社



PRIORITY
DOCUMENT

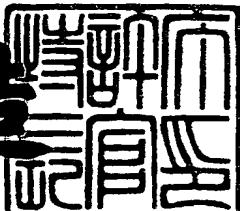
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2000年 8月11日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3062577

【書類名】 特許願

【整理番号】 132612

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/10

C07D249/02

C07D275/02

A61K031/41

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 中塚 正志

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 中谷 庄吾

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 岡田 真一郎

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 坪井 克憲

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 西角 文夫

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107629

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 敏夫

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【ブルーフの要否】 要

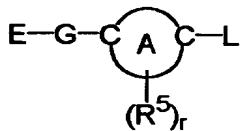
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規な5員複素芳香環化合物

【特許請求の範囲】

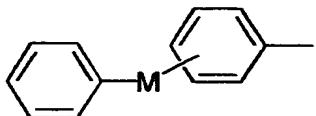
【請求項1】 式：

【化1】



[式中、Eは式：

【化2】



(式中、Mは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CQ-$ （Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。）、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$ （R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-C(=NR^{12})-$ （R¹²は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$ （R¹³およびR¹⁴は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。）、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。）を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、 OR^{11} （R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-CO_2R^{29}$ （R²⁹は低級アルキル基を表す。）および $-CONR^{30}R^{31}$ （R³⁰およびR³¹は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。）からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。

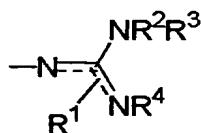
Gは式： $-C(R^6R^7)$ または $-C(=CR^6R^7)$ を表し、Aの炭素原子に結合する。R⁶およびR⁷は、各々独立して、水素原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基を表す。また、R⁶およびR⁷が結合して、炭素原子と共に、炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

Aは、ピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキシアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾールを表す。

R^5 はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。rは0～3の整数を表す。ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾールの炭素原子上の置換基 R^5 はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^1$ ⁰（式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシリル基を表す。 R^9 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。 R^{10} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）を表す。ピロール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾールの窒素原子上の置換基 R^5 はニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ （式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。）を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：

【化3】



(式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。R¹は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。R¹、R²、R³およびR⁴は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、-R⁸、-OR⁸、-CO₂R⁹、-SR¹⁰、-SO-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(CO)SR¹⁰、-(CS)OR¹⁰または-CS₂R¹⁰（式中、R⁸、R⁹およびR¹⁰は前記と同義である。）を表す。また、R¹、R²、R³およびR⁴は、このうちの任意の二つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

また、式：-NR²R³は、式：-N=C(NR⁴³R⁴⁴)NH₂または-NHC(NR⁴³R⁴⁴)=NHで表される基を表してもよい。R⁴³およびR⁴⁴は、以下の（1）または（2）の通りである。

（1）独立して水素原子、低級アルキル基、-(CH₂)_n-COCH₃（nは1～3の整数を表す。）、-(CH₂)_n-CO₂R³²（nは前記と同義である。R³²は低級アルキル基を表す。）、-(CH₂)_n-CONR³³R³⁴（nは前記と同義である。R³³およびR³⁴は独立して水素原子または低級アルキル基を表す。）、-(CH₂)_m-OR³⁵（mは2または3を表す。R³⁵は水素原子、低級アルキル基または-(CH₂)_m-OR³⁶（mは前記と同義である。R³⁶は水素原子または低級アルキル基を表す。）を表す。）、-(CH₂)_m-NR³⁷R³⁸、-(CH₂)_m-SO₂-NR³⁷R³⁸（mは前記と同義である。R³⁷およびR³⁸は独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、またはR³⁷およびR³⁸は一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（当該複素環基

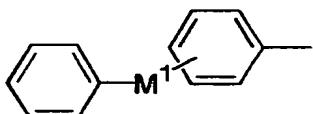
は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。)を表す。)、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、ピラジニルメチル、テトラゾリルメチル、水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR^{39}R^{40}$ (R^{39} および R^{40} は、独立して水素原子、低級アルキル基、フェニルまたはピリジルを表す。)またはNH基の保護基を表す。)

(2) 一緒にになって窒素原子と共に、5~7員含窒素脂肪族複素環基(5~7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。)で表される基を表す。]

で表される5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項2】 Eが式:

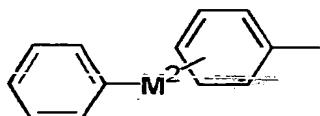
【化4】



[式中、 M^1 は単結合、 $-CQ-$ (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$ (R^{11} は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NR^{12})-$ (R^{12} は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$ (R^{13} および R^{14} は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、 OR^{11} (R^{11} は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-CO_2R^{29}$ (R^{29} は低級アルキル基を表す。)および $-CONR^{30}R^{31}$ (R^{30} および R^{31} は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。)からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。]で表される請求項1記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項3】 Eが式：

【化5】



[式中、M²は単結合または-CO-を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、OR¹¹（R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。）からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。]で表される請求項1から2のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項4】 Eがビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2' -フルオロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは4-ベンゾイルフェニルである請求項1から3のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項5】 Gが式：-C₁(R²³R²⁴)₁-(式中、R²³およびR²⁴は、独立して水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、R²³およびR²⁴が結合して、炭素原子と共に、炭素数3～6の炭化水素環、1,3-ジオキサン環または1,3-ジオキソラン環を形成してもよい。)で表される、請求項1から4のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項6】 Gが式：-C(R⁴⁹R⁵⁰)₁-(式中、R⁴⁹およびR⁵⁰は、独立して水素原子またはメチル基を表すか、R⁴⁹およびR⁵⁰が結合して、炭素原子と共にシクロプロパンを表す。)で表される、請求項1から5のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項7】 Aがピロールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項8】 Aがフランである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項9】 Aがチオフェンである請求項1から6のいずれかに記載の5

員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項10】 Aがイソチアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項11】 Aが1, 3, 4-オキサジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項12】 Aが1, 3, 4-チアジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項13】 Aが1, 2, 4-チアジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項14】 Aがピラゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項15】 Aが1, 2, 4-トリアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項16】 Aが式：

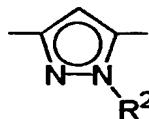
【化6】



で表される、請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項17】 Aが式：

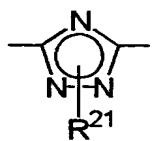
【化7】



(式中、R²¹は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。) で表される、請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項18】 Aが式：

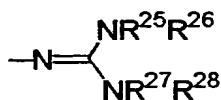
【化8】



(式中、R²¹は前記と同義である。)で表される、請求項1から6のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項19】 Lが式：

【化9】



[式中、R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR²⁸は、以下の(1)または(2)を表す。

(1) R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR²⁸は、それぞれ以下の(a)または(b)の通りである。

(a) 独立して水素原子、低級アルキル基、-(CH₂)_n-COCH₃(nは請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_n-CO₂R³²(nおよびR³²は請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_n-CONR³³R³⁴(n、R³³およびR³⁴は請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_m-NR³⁷R³⁸、-(CH₂)_m-SO₂-NR³⁷R³⁸(m、R³⁷およびR³⁸は請求項1における意義と同義である。)、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、ピラジニルメチル、テトラゾリルメチル、水酸基、低級アルコキシ基、-NR³⁹R⁴⁰(R³⁹およびR⁴⁰は請求項1における意義と同義である。)またはNH基の保護基を表す。

(b) R²⁵とR²⁶、またはR²⁷とR²⁸は、それぞれ一緒に結合する窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基(5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(2) R^{26} および R^{27} は、一緒になって 2 つの窒素原子、および一つの炭素原子と共に、5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基（ここで、5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH 基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。

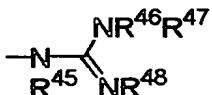
R^{25} および R^{28} は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは $- (CH_2)_m - OR^{35}$ (m は前記と同義である。 R^{35} は前記と同義である。) を表す。

または、式： $= C (NR^{25}R^{26}) NR^{27}R^{28}$ は、式： $= C (NR^{41}R^{42}) N = C (NR^{43}R^{44}) NH_2$ または式： $= C (NR^{41}R^{42}) NHC (NR^{43}R^{44}) = NH$ を表す。

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} および R^{44} は、それぞれ前記の (a) または以下の (c) の通りである。

(c) R^{41} と R^{42} 、または R^{43} と R^{44} はそれぞれ一緒に結合する窒素原子と共に、5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基（5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH 基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。）を表す。] または、式：

【化 10】



[式中、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} および R^{48} は、以下の (1¹)、(2¹) または (3¹) の通りである。

(1¹) R^{45} および R^{48} は、以下の (a¹) または (b¹) の通りであり、 R^{46} および R^{47} は、前記の (a) または以下の (c¹) の通りである。

(a¹) R^{45} は、低級アルキル基またはアセチルを表す。 R^{48} は、水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。

(b¹) 一緒に 2 つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基（5 ~ 7 員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよ

いアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(c¹) 一緒になって窒素原子と共に、5~7員含窒素脂肪族複素環基(5~7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(2¹) R⁴⁶およびR⁴⁸は、前記(b¹)を表す。

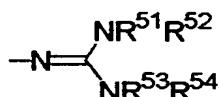
R⁴⁵およびR⁴⁷は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は前記と同義である。)を表す。

(3¹) R⁴⁵およびR⁴⁶は、前記(b¹)を表す。

R⁴⁷およびR⁴⁸は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は前記と同義である。)を表す。]で表される、請求項1から18のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項20】 Lが式:

【化11】



[式中、R⁵¹、R⁵²、R⁵³およびR⁵⁴は、(1²)を表す。

(1²) R⁵¹、R⁵²、R⁵³およびR⁵⁴は、それぞれ以下の(a²)、(b²)または(c²)を表す。

(a²) 独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

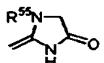
(b²) R⁵¹とR⁵²、またはR⁵³とR⁵⁴は、それぞれ対になって、一方が水素原子を表し、他方が-(CH₂)_n-COCH₃(nは請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_n-CO₂R³²(nおよびR³²は前記と同義である。)、-(CH₂)_n-CONR³³R³⁴(n、R³³およびR³⁴は請求項1における意義と同義である。)、-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は請求項1

における意義と同義である。) または $-(CH_2)_m-NR^{37}R^{38}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{37}R^{38}$ (m 、 R^{37} および R^{38} は請求項1における意義と同義である。) を表す。

(c²) R^{51} と R^{52} 、または R^{53} と R^{54} は、それぞれ一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、アゼパン、モルホリン、チアゾリジン、ピペリジン-2-オン、ピペリジン-4-オン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、低級アルキル基またはスルファモイルエチル基で4位が置換されていてもよいピペラジン、低級アルコキシ基で4位が置換されていてもよいピペリジン、4-ヒドロキシピペリジン、または1もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で4位が置換されたピペリジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。

また、式 $=C(NR^{51}R^{52})NR^{53}R^{54}$ は、式：

【化12】



（式中、 R^{55} は、低級アルキル基、アセチルまたは $-(CH_2)_m-OR^{56}$ (m は前記と同義である。 R^{56} は水素原子または低級アルキル基を表す。) を表す。）で表される基を表す。

また、式 $=C(NR^{51}R^{52})NR^{53}R^{54}$ は、式 $=C(NR^{57}R^{58})N=C(NR^{59}R^{60})NH_2$ または $=C(NR^{57}R^{58})NHC(NR^{59}R^{60})=NH$ を表す。

R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、それぞれ以下の (a³)、(b³) または (c³) を表す。

(a³) 独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

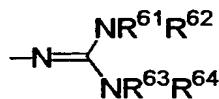
(b³) 一方が水素原子を表し、他方が $-(CH_2)_n-COCH_3$ (n は前記と同義である。)、 $-(CH_2)_n-CO_2R^{32}$ (n および R^{32} は前記と同義である。)、 $-(CH_2)_n-CONR^{33}R^{34}$ (n 、 R^{33} および R^{34} は前記と同義である。)、 $-(CH_2)_m-OR^{35}$ (m および R^{35} は前記と同義である。)

または $-(CH_2)_m-NR^{37}R^{38}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{37}R^{38}$ (m 、 R^{37} および R^{38} は前記と同義である。) を表す。

(c³) R^{57} と R^{58} 、または R^{59} と R^{60} は、一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、アゼパン、モルホリン、チアゾリジン、ピペリジン-2-オン、ピペリジン-4-オン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1、1-ジオキシド、低級アルキル基またはスルファモイルエチル基で4位が置換されていてもよいピペラジン、低級アルコキシ基で4位が置換されていてもよいピペリジン、4-ヒドロキシピペリジン、または1もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で4位が置換されたピペリジン(これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。)を表す。] で表される、請求項1から18のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項21】 Lが式:

【化13】



[式中、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} および R^{64} は、以下の (1³) または (2³) を表す。]

(1³) R^{63} および R^{64} は、共に水素原子を表す。

R^{61} および R^{62} は、以下の (a⁴)、(b⁴) または (c⁴) の通りである。

(a⁴) 独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

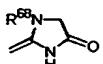
(b⁴) 一方が水素原子を表し、他方が $-(CH_2)_n-CO_2R^{32}$ (n および R^{32} は前記と同義である。)、 $-(CH_2)_m-OR^{65}$ (m は 2 または 3 を表す。 R^{65} は、水素原子、低級アルキル基、2-ヒドロキシエチルまたは3-ヒドロキシプロピルを表す。) または $-(CH_2)_m-NR^{66}R^{67}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{66}R^{67}$ (m は前記と同義である。 R^{66} および R^{67} は、独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、または R^{66} および R^{67} は一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1、1-ジオキシドまたは N-メチ

ルピペラジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。）を表す。

(c⁴) 一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシドまたはN-メチルピペラジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。

(2³) R⁶¹およびR⁶²は、一緒になって窒素原子と共に、モルホリンを表し、R⁶³は水素原子を表し、R⁶⁴はイミノ（モルホリン-4-イル）メチルを表す。また、式：=C(NR⁶¹R⁶²)NR⁶³R⁶⁴は、式：

【化14】



（式中、R⁶⁸は、低級アルキル基、2-ヒドロキシエチルまたは3-ヒドロキシプロピルを表す。）で表される基を表す。】

で表される、請求項1から18のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項22】 請求項1から21のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

【請求項23】 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である請求項22記載の医薬。

【請求項24】 抗リウマチ剤または抗炎症剤である請求項22記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な5員複素芳香環化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、炎症性疾患の治療薬として酸性非ステロイド性抗炎症剤、あるいはステロイド剤等が用いられてきたが、副作用の面から使用が限定されている。また、これらの治疗方法は対症療法に属するものであり、疾患の根底に存在する原因を改善する作用は無い。強い炎症像を呈する慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の病因および病態の解明が進むに従い、免疫系の異常が炎症の発症および慢性化に深く関与していることが示唆されている。このような点から、金製剤やD-ペニシラミンのような免疫系に作用することで病態を改善する薬剤が原因療法として注目されてきた。しかしながら、副作用ならびに効果の持続性が無いこと等から、必ずしも満足すべき状態にはない。このような状況のもと、国際特許公開第98/47880号 (WO 98/47880)において、優れた免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用を有し、副作用が少ない、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用なグアニジノ基が置換されたイソキサゾール誘導体が報告されているが、さらに薬理活性および物性に優れた化合物が望まれていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

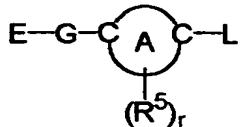
本発明者らは上記課題を解決するために銳意検討を重ねた結果、種々の新規な5員複素芳香環化合物が物性にすぐれ、かつ免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用に共に強い効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

【0005】

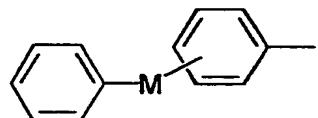
[1] 式：

【化15】



[式中、Eは式：

【化16】



(式中、Mは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CQ-$ （Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。）、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$ （R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-C(=NR^{12})-$ （R¹²は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$ （R¹³およびR¹⁴は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。）、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。）を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、 OR^{11} （R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-CO_2R^{29}$ （R²⁹は低級アルキル基を表す。）および $-CONR^{30}R^{31}$ （R³⁰およびR³¹は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。）からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。

【0006】

Gは式： $-C(R^6R^7)-$ または $-C(=CR^6R^7)-$ を表し、Aの炭素原子に結合する。R⁶およびR⁷は、各々独立して、水素原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基を表す。また、R⁶およびR⁷が結合して、炭素原子と共に、炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

Aは、ピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキシアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾールを表す。

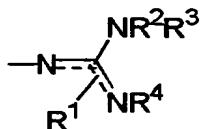
R⁵はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。rは0～3の整数を表す。ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾールの炭素原子上の置換基R⁵はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カ

ルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^1$ ⁰（式中、 R^8 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。 R^9 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。 R^{10} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。）を表す。ピロール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾールの窒素原子上の置換基 L^5 はニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ （式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。）を表す。

【0007】

Lは、Aの炭素原子に結合する式：

【化17】



（式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。 R^1 は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されてい

てもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ （式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。）を表す。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、このうちの任意の二つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

また、式： $-NR^2R^3$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NH-C(NR^{43}R^{44})=NH$ で表される基を表してもよい。

R^{43} および R^{44} は、以下の（1）または（2）の通りである。

（1）独立して水素原子、低級アルキル基、 $-(CH_2)_n-COCH_3$ （nは1～3の整数を表す。）、 $-(CH_2)_n-CO_2R^{32}$ （nは前記と同義である。 R^{32} は低級アルキル基を表す。）、 $-(CH_2)_n-CONR^{33}R^{34}$ （nは前記と同義である。 R^{33} および R^{34} は独立して水素原子または低級アルキル基を表す。）、 $-(CH_2)_m-OR^{35}$ （mは2または3を表す。 R^{35} は水素原子、低級アルキル基または $-(CH_2)_m-OR^{35}$ （mは前記と同義である。 R^{35} は水素原子または低級アルキル基を表す。）を表す。）、 $-(CH_2)_m-NR^{37}R^{38}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{37}R^{38}$ （mは前記と同義である。 R^{37} および R^{38} は独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、または R^{37} および R^{38} は一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（当該複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。）、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、ピラジニルメチル、テトラゾリルメチル、水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR^{39}R^{40}$ （ R^{39} および R^{40} は、独立して水素原子、低級アルキル基、フェニルまたはピリジルを表す。）またはNH基の保護基を表す。

（2）一緒になって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基（5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていても

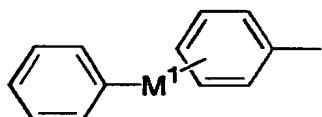
よいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。)で表される基を表す。]

で表される5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0008】

[2] Eが式:

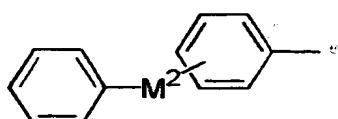
【化18】



[式中、M¹は単結合、-CQ- (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、-CH(OR¹¹)-、-C(OR¹¹)₂-、-C(=NOR¹¹)- (R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。)、-C(=NRR¹²)- (R¹²は水素原子または低級アルキル基を表す。)、-C(=NNR¹³R¹⁴)- (R¹³およびR¹⁴は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、-CO-または-CS-を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、OR¹¹ (R¹¹は水素原子または低級アルキル基を表す。)、-CO₂R²⁹ (R²⁹は低級アルキル基を表す。) および-COCONR³⁰R³¹ (R³⁰およびR³¹は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。]で表される[1]記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[3] Eが式:

【化19】



[式中、M²は単結合または-CO-を表す。当該Eは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アセチル、シアノ、OR¹¹ (R¹¹は水素原子または

低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] で表される [1] から [2] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[4] Eがビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2'-フルオロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは4-ベンゾイルフェニルである、[1] から [3] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0009】

[5] Gが式: $-C(R^{23}R^{24})-$ (式中、 R^{23} および R^{24} は、独立して水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、 R^{23} および R^{24} が結合して、炭素原子と共に、炭素数 3 ~ 6 の炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または 1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。) で表される、[1] から [4] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[6] Gが式: $-C(R^{49}R^{50})-$ (式中、 R^{49} および R^{50} は、独立して水素原子またはメチル基を表すか、 R^{49} および R^{50} が結合して、炭素原子と共にシクロプロパンを表す。) で表される、[1] から [5] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0010】

[7] Aがピロールである [1] から [6] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[8] Aがフランである [1] から [6] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[9] Aがチオフェンである [1] から [6] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[10] Aがイソチアゾールである [1] から [6] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[11] Aが1, 3, 4-オキサジアゾールである [1] から [6] のいずれかに記載の 5 員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[12] Aが1, 3, 4-チアジアゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[13] Aが1, 2, 4-チアジアゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[14] Aがピラゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[15] Aが1, 2, 4-トリアゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0011】

[16] Aが式:

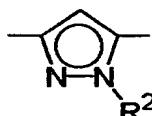
【化20】



で表される、[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[17] Aが式:

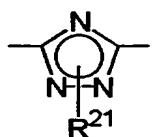
【化21】



(式中、R²¹は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。)で表される、[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[18] Aが式:

【化22】

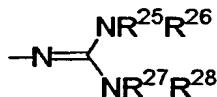


(式中、R²¹は前記と同義である。)で表される、[1]から[6]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0012】

[19] Lが式:

【化23】



[式中、R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR²⁸は、以下の(1)または(2)を表す。]

(1) R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR²⁸は、それぞれ以下の(a)または(b)の通りである。

(a) 独立して水素原子、低級アルキル基、-(CH₂)_n-COCH₃(nは[1]における意義と同義である。)、-(CH₂)_n-CO₂R³²(nおよびR³²は[1]における意義と同義である。)、-(CH₂)_n-CONR³³R³⁴(n、R³³およびR³⁴は[1]における意義と同義である。)、-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は[1]における意義と同義である。)、-(CH₂)_m-NR³⁷R³⁸、-(CH₂)_m-SO₂-NR³⁷R³⁸(m、R³⁷およびR³⁸は[1]における意義と同義である。)、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、ピラジニルメチル、テトラゾリルメチル、水酸基、低級アルコキシ基、-NR³⁹R⁴⁰(R³⁹およびR⁴⁰は[1]における意義と同義である。)またはNH基の保護基を表す。

(b) R²⁵とR²⁶、またはR²⁷とR²⁸は、それぞれ一緒になって結合する窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基(5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(2) R²⁶およびR²⁷は、一緒になって2つの窒素原子、および一つの炭素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基(ここで、5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

R^{25} および R^{28} は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは $- (CH_2)_m - OR^{35}$ (m および R^{35} は前記と同義である。) を表す。

または、式 $= C (NR^{25}R^{26}) NR^{27}R^{28}$ は、式 $= C (NR^{41}R^{42}) N=C (NR^{43}R^{44}) NH_2$ または式 $= C (NR^{41}R^{42}) NHCO (NR^{43}R^{44}) = NH$ を表す。

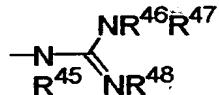
R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} および R^{44} は、それぞれ前記の (a) または以下の (c) の通りである。

(c) R^{41} と R^{42} 、または R^{43} と R^{44} はそれぞれ一緒にになって結合する窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基 (5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。]

【0013】

または、式：

【化24】



[式中、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} および R^{48} は、以下の (1¹)、(2¹) または (3¹) の通りである。

(1¹) R^{45} および R^{48} は、以下の (a¹) または (b¹) の通りであり、 R^{46} および R^{47} は、前記の (a) または以下の (c¹) の通りである。

(a¹) R^{45} は、低級アルキル基またはアセチルを表す。 R^{48} は、水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。

(b¹) 一緒にになって 2 つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基 (5～7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。) を表す。

(c¹) 一緒にになって窒素原子と共に、5～7員含窒素脂肪族複素環基 (5～

7員含窒素脂肪族複素環基は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、NH基の保護基、オキソ基からなる群から任意に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい。)を表す。

(2¹) R⁴⁶およびR⁴⁸は、前記(b¹)を表す。

R⁴⁵およびR⁴⁷は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは-(C_{H₂})_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は前記と同義である。)を表す。

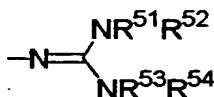
(3¹) R⁴⁵およびR⁴⁶は、前記(b¹)を表す。

R⁴⁷およびR⁴⁸は、独立して水素原子、低級アルキル基、アセチルまたは-(C_{H₂})_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は前記と同義である。)を表す。]で表される、[1]から[18]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0014】

[20] Lが式:

【化25】



[式中、R⁵¹、R⁵²、R⁵³およびR⁵⁴は、(1²)を表す。

(1²) R⁵¹、R⁵²、R⁵³およびR⁵⁴は、それぞれ以下の(a²)、(b²)または(c²)を表す。

(a²) 独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

(b²) R⁵¹とR⁵²、またはR⁵³とR⁵⁴は、それぞれ対になって、一方が水素原子を表し、他方が-(CH₂)_n-COCH₃(nは前記と同義である。)、-(CH₂)_n-CO₂R³²(nおよびR³²は前記と同義である。)、-(CH₂)_n-CONR³³R³⁴(n、R³³およびR³⁴は前記と同義である。)、-(CH₂)_m-OR³⁵(mおよびR³⁵は前記と同義である。)または-(CH₂)_m-NR³⁷R³⁸、-(CH₂)_m-SO₂-NR³⁷R³⁸(m、R³⁷およびR³⁸は前記と同義である。)を表す。

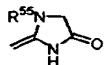
(c²) R⁵¹とR⁵²、またはR⁵³とR⁵⁴は、それぞれ一緒になって窒素原子と

共に、ピロリジン、アゼパン、モルホリン、チアゾリジン、ピペリジン-2-オン、ピペリジン-4-オン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、低級アルキル基またはスルファモイルエチル基で4位が置換されていてもよいピペラジン、低級アルコキシ基で4位が置換されていてもよいピペリジン、4-ヒドロキシピペリジン、または1もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で4位が置換されたピペリジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。

【0015】

また、式： $=C(NR^{51}R^{52})NR^{53}R^{54}$ は、式：

【化26】



（式中、 R^{55} は、低級アルキル基、アセチルまたは $-(CH_2)_m-OR^{56}$ （ m は前記と同義である。 R^{56} は水素原子または低級アルキル基を表す。）を表す。）で表される基を表す。

また、式： $=C(NR^{51}R^{52})NR^{53}R^{54}$ は、式： $=C(NR^{57}R^{58})N=C(NR^{59}R^{60})NH_2$ または $=C(NR^{57}R^{58})NHC(NR^{59}R^{60})=NH$ を表す。

R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、それぞれ以下の（a³）、（b³）または（c³）を表す。

（a³）独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

（b³）一方が水素原子を表し、他方が $-(CH_2)_n-COCH_3$ （ n は前記と同義である。）、 $-(CH_2)_n-CO_2R^{32}$ （ n および R^{32} は前記と同義である。）、 $-(CH_2)_n-CONR^{33}R^{34}$ （ n 、 R^{33} および R^{34} は前記と同義である。）、 $-(CH_2)_m-OR^{35}$ （ m および R^{35} は前記と同義である。）または $-(CH_2)_m-NR^{37}R^{38}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{37}R^{38}$ （ m 、 R^{37} および R^{38} は前記と同義である。）を表す。

（c³） R^{57} と R^{58} 、または R^{59} と R^{60} は、一緒になって窒素原子と共に、ピ

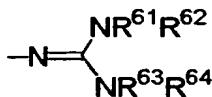
ロリジン、アゼパン、モルホリン、チアゾリジン、ピペリジン-2-オン、ピペリジン-4-オン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、低級アルキル基またはスルファモイルエチル基で4位が置換されていてもよいピペラジン、低級アルコキシ基で4位が置換されていてもよいピペリジン、4-ヒドロキシピペリジン、または1もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で4位が置換されたピペリジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。）を表す。

] で表される、[1] から [18] のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0016】

[21] Lが式：

【化27】



[式中、R⁶¹、R⁶²、R⁶³およびR⁶⁴は、以下の(1³)または(2³)を表す。

(1³) R⁶³およびR⁶⁴は、共に水素原子を表す。

R⁶¹およびR⁶²は、以下の(a⁴)、(b⁴)または(c⁴)の通りである。

(a⁴) 独立して水素原子または低級アルキル基を表す。

(b⁴) 一方が水素原子を表し、他方が-(CH₂)_n-CO₂R³²(nおよびR³²は前記と同義である。)、-(CH₂)_m-OR⁶⁵(mは2または3を表す。R⁶⁵は、水素原子、低級アルキル基、2-ヒドロキシエチルまたは3-ヒドロキシプロピルを表す。)または-(CH₂)_m-NR⁶⁶R⁶⁷、-(CH₂)_m-SO₂-NR⁶⁶R⁶⁷(mは前記と同義である。R⁶⁶およびR⁶⁷は、独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、またはR⁶⁶およびR⁶⁷は一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシドまたはN-メチルピペラジン（これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていても

よい。) を表す。) を表す。

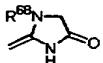
(c⁴) 一緒になって窒素原子と共に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシドまたはN-メチルピペラジン。(これらの複素環基は、1または2個のメチルで置換されていてもよい。) を表す。

(2³) R⁶¹およびR⁶²は、一緒になって窒素原子と共に、モルホリンを表し、R⁶³は水素原子を表し、R⁶⁴はイミノ(モルホリン-4-イル)メチルを表す。

【0017】

また、式：=C(NR⁶¹R⁶²)NR⁶³R⁶⁴は、式：

【化28】



(式中、R⁶⁸は低級アルキル基、2-ヒドロキシエチルまたは3-ヒドロキシプロピルを表す。) で表される基を表す。」

で表される、[1]から[18]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0018】

[22] [1]から[21]のいずれかに記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

[23] 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である[22]記載の医薬。

[24] 抗リウマチ剤または抗炎症剤である[22]記載の医薬。

【0019】

本明細書において用いられた置換基の名称は、当業者にとって容易に理解できるものであるが、以下により詳細に例示する。

アリール基としては、例えば炭素数6～14のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アズレニル、フェナントリアントリル等が挙げられる。

複素環基としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄

原子を含有する1～3環の5～14員芳香族複素環基または脂肪族複素環基が挙げられる。

【0020】

芳香族複素環基としては、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、ベンゾフリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル等が挙げられる。

脂肪族複素環基としては、具体的にはテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジニル、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4H-1, 2, 4, 6-チアトリアジニル、アゼバニル、クロメニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピニル等挙げられる。

【0021】

置換アリール基および置換複素環基における置換基としては、例えば下記のa)からg)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アジド基、メルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシリアルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、オキソ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシリ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されていてもよいスルファ

モイル基

b) : $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-SO_3R^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ 、 $-C(=NOH)R^{15}$

[式中、 R^{15} は、フェニル基または単環の複素環基を表す。フェニル基または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

【0022】

c) : アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ(チオカルボニル)基、アルキルチオ基²(アルキルチオ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルカルボニル基等アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基²、アルキルスルホニルオキシ基²

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。)、

【0023】

低級シクロアルキル基²(低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基²、置換されていてもよいアミノ基²、水酸基²、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、

低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基(低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、

例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。) 等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

【0024】

d) : アルケニル基

[アルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

【0025】

e) : アルキニル基

[アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ および $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

f) : アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよいアミ

ノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。】

【0026】

g) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

【この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。】

【0027】

置換アリール基および置換複素環基の置換基としては、具体的にはメチル、2-メチル-1-プロピル、ヘキシリ、2-メチル-2-プロピル、2-プロピル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシリ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、ヘキシリオキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、アセトキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル、メタンスルホニルオキシメチル、N, N-ジメチルスルファモイルオキシメチル、2-(1-ピロリジニル)エトキシメチル、2-メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、アミジノメチル、メチルチオメチル、シアノメチル、アミノメチル、アミノエチル、N-アセチルアミノメチル、エテニル、2-プロペニル、エチニル、2-プロピニル、2-メトキシカルボニルエテニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ

、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、N, N-ジメチルアミノ、メルカプト、スルホ、カルボキシ、アミジノ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-(1-ピロリジニル)エトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、2-アセトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペントキシ、2-メタンスルフィニルエトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、メトキシカルボニルオキシ、1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-メタンスルホニルアミノ、N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニル、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、2-チアゾリジニル、2-オキサゾリジニル、5-テトラゾリル、メタンスルフィニル、スルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ホルミル、エチレンジオキシメチル、イミノ、メトキシイミノ等が挙げられる。

【0028】

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1～10のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-エチルペンチル、5-メチルヘキシル、オクチル、1, 5-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル等が挙げられる。低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。

【0029】

置換アルキル基または置換低級アルキル基における置換基としては、例えば下記のa)からd)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミ

ノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基

b) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

【0030】

c) : アルコキシ基¹⁵、アルコキシカルボニル基、アルコキシ（チオカルボニル）基、アルキルチオ基、（アルキルチオ）チオカルボニル基、（アルキルチオ）カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基、-R¹⁵、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-OCH₂R¹⁵、-SCH₂R¹⁵（式中、R¹⁵は前記と同義である。）。

【0031】

低級シクロアルキル基（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級

アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)、

低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基(低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。)等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

d) : $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ (式中、 R^{15} は前記と同義である。)

【0032】

置換アルキル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、2-ニトロエチル、2-シアノプロピル、4-メルカプトブチル、3-オキソブチル、2-ビペリジノエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシカルボニルメチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、6-シクロヘキシルヘキシル、3-シクロヘキセニルブチル、2-フェニルブチル、ベンジル、2-ナフチルメチル、フェネチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、3-チエニルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、アミノエチル、カルボキシメチル、エトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル等が挙げられる。

なお、低級ハロアルキル基とは、1~5個のハロゲン原子が置換した低級アルキル基をいう。

アルコキシ基とは、アルキル基が結合したオキシ基をいう。具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエ

トキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。置換アルコキシ基の置換基は、置換アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。置換アルコキシ基としては、具体的には、シクロプロピルメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ピロリジノエトキシ、ベンジルオキシ、2-ピリジルメトキシ等が挙げられる。

なお、ハロアルコキシ基とは、1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基をいう。

アルコキシカルボニル基とは、アルコキシ基が結合したカルボニル基をいう。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。置換アルコキシカルボニル基における置換基としては、置換アルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

【0033】

アルケニル基としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。好ましいアルケニル基としては、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル基が挙げられる。低級アルケニル基としては、炭素数2～6のアルケニル基が挙げられる。

置換アルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 R^{15} は前記と同義である。）等が挙げられる。

また、アルケニルオキシ基とは、アルケニル基が結合したオキシ基をいう。

【0034】

アルキニル基としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられる。具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプチニル、2-デシニル等が挙げられる。好ましいアルキニル基としては、例えば1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。低級アルキニル基としては、炭素数2～6のアルキニル基が挙げられる。

置換アルキニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$
(式中、 R^{15} は前記と同義である。)等が挙げられる。

また、アルキニルオキシ基とは、アルキニル基が結合したオキシ基をいう。

【0035】

シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。また、シクロアルキルオキシ基とは、シクロアルキル基が結合したオキシ基をいう。

シクロアルケニル基としては、例えば炭素数3～10のものが挙げられ、具体的にはシクロヘキセニル等が挙げられる。低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～6のシクロアルケニル基が挙げられる。また、シクロアルケニルオキシ基とは、シクロアルケニル基が結合したオキシ基をいう。

置換シクロアルキル基および置換シクロアルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてよいカルバモイル基、低級アルコ

キシカルボニル基等が挙げられる。

【0036】

アラルキル基としては、前記アリール基が置換した低級アルキル基が例示される。なお、低級アルキル基としては炭素数1～6の直鎖状または分岐状アルキル基が例示され、その具体例として上記アルキル基を挙げることができる。置換アラルキル基における置換基としては、置換アリール基における置換基と同じものが挙げられる。

アシル基は、 $-CO-R^{16}$ 、 $-CS-R^{16}$ で表される。 R^{16} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。アシル基としては、具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、天然型および非天然型アミノ酸残基等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

【0037】

置換カルバモイル基における置換基としては、例えばアリール基もしくは複素環基で置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基および複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、(3-ピリジルメチル)カルバモイル等が挙げられる。

置換スルファモイル基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換スルファモイル基としては、具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、2-ピリジルスルファモイル等が挙げられる。

【0038】

置換アミノ基における置換基としては、例えばアシル基、アルキル基等が挙げ

られ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換アミノ基としては、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド、メチルアミノ、2-メチル-1-プロピルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

置換ヒドロキシルアミノ基における置換基は、窒素原子、酸素原子のいずれの原子に置換してもよく、その置換基としては、置換アミノ基における置換基と同じものが挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0039】

アルキレン基としては、例えば炭素数1～10の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1, 3-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、1, 3-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン等が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えば炭素数1～6の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.,," John Wiley & Sons, Inc. pp.315-405 (1991)) が可能である。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、アセチル、ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

【0040】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの任意の2つが結合して窒素原子と共に形成される置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環における含窒素脂肪族複素環としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する（窒素原子を少なくとも1つ含む）5～7員含窒素環の単環もしくは2環の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、ピペリジン、ピペリジン-4-オン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジン、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアゾール、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアジン、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4H-1, 2, 4, 6-チアトリアジン、アゼパン、4, 5, 6, 7-テトラセドロー-1H-ジアゼピン等が挙げられる。置換含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

【0041】

R^6 および R^7 が結合して炭素原子と共に形成される置換されていてもよい炭化水素環としては、例えば置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルカン環または置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルケン環等が挙げられる。かかるシクロアルカン環またはシクロアルケン環としては、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等が挙げられる。置換炭化水素環における置換基としては、置換シクロアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

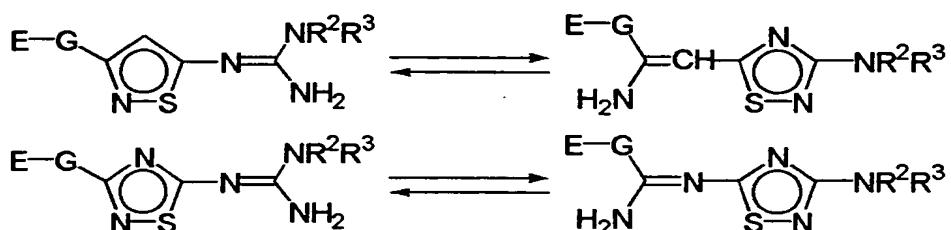
【0042】

本発明は、請求項記載の5員複素芳香環化合物のあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、請求項記載の5員複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物および

あらゆる態様の結晶形のものも包含している。

本発明の5員複素芳香環化合物のうち、水素原子を持つグアニジノ基が適当な位置に置換しているイソチアゾールおよび1, 2, 4-チアジアゾールには、可逆的および非可逆的な環変換による異性体が存在すると考えられる (N. Vivona, S. Buscemi, V. Frenna, G. Cusmano "Advances in Heterocyclic Chemistry" 56, pp50-156 (1993) Academic Press, Inc., San Diego)。例えば、式：

【化29】



[式中、E、G、R²およびR³は前記と同義である。]で表される環変換が起こる可能性があり、その場合どちらか单一化合物または平衡混合物として単離される。本発明はこの環変換異性体、そのあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、上記の環変換異性体またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

【0043】

本発明の5員複素芳香環化合物の薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

【0044】

本発明の5員複素芳香環化合物において、1つ以上の不斉点がある場合は、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の反応段階で導入することで、製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで得ることができる。

【0045】

本発明の5員複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等を含有することができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

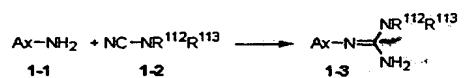
本発明の5員複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩の投与量、投与回数は、症状、年令、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり約1～2000mg、好ましくは10～500mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0046】

本発明化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

【化30】

[1]



[式中、R¹¹²、およびR¹¹³は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカル

バモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。また、 R^{112} および R^{113} は、一緒にになって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-NR^{112}R^{113}$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ (式中、 R^{43} および R^{44} は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 Ax は $E-G-A(R^5)_r-$ を表し、A、E、G、 R^5 およびrは前記と同義である。】

【0047】

式1-1で表される化合物と、シアノアミド誘導体(1-2)とを、塩基または酸の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度15~130℃で反応させることにより、式1-3で表される本発明化合物を製造することができる。シアノアミド誘導体の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0~1.2当量が挙げられる。

塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルマグネシウムクロリド、sec-ブチルマグネシウムクロリド、tert-ブチルマグネシウムクロリド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。アルコキシドを塩基として用いる場合は、反応系内でtert-ブタノール等のアルコールに適当な塩基を作用させて調製することができる。この場合、作用させる塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド等が好ましい。リチウムアミド、ナトリウムアミド等のアミドを使用する際、反応温度としては50~80℃の範囲が好ましく、窒素ガス、アルゴ

ンガス等の不活性ガスを反応液に導入しながら反応することが好ましい。

酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ルイス酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸、塩化アルミニウム、三塩化チタン、四塩化チタン、二塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯体等が挙げられる。塩基または酸の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1~3当量の範囲が挙げられ、好ましくは1~2当量が挙げられる。

好ましい溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、tert-ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。

【0048】

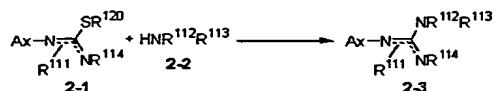
式1-3の化合物において、R¹¹²またはR¹¹³がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。この脱保護は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

また、式1-3で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., p.397-398, 401-402(1989)、またはT.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.315-362(1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

【0049】

【化31】

[2]



[式中、 R^{120} は低級アルキル基またはアラルキル基を表し、 R^{111} および R^{114} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。また、 R^{111} および R^{114} は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。Ax、 R^{112} 、 R^{113} および2つの破線は前記と同義である。]

式2-1で表される化合物とアミン誘導体(2-2)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140°C、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式2-3で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミノ-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。

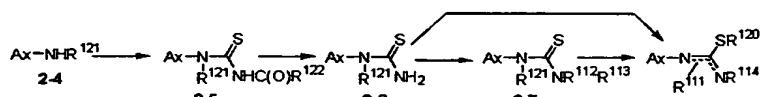
【0050】

式2-3の化合物において、R¹¹¹、R¹¹²、R¹¹³またはR¹¹⁴がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式2-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

【0051】

【化32】



[式中、R¹²²²⁵は低級アルキル基またはアリール基を表し、R¹²¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシリルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基²⁶、-R⁸、-OR⁸、-CO₂R⁹、-SR¹⁰、-SO-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(CO)SR¹⁰、-(CS)OR¹⁰または-CS₂R¹⁰(式中、R⁸、R⁹およびR¹⁰は前記と同義である。)を表す。Ax、R¹¹¹、R¹¹²、R¹¹³、R¹¹⁴、R¹²⁰および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式2-1で表される化合物は以下のようにして製造することができる。すなわち、アミノ基を有する5員複素芳香環化合物(2-4)を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭63-152368)に従い、まず、式: R¹²²C(=O)N=C=Sで表されるアシルイソチオシアナート化合物を作成させ、アシルチオウレイド化合物(2-5)を合成し、これを加水分解してチオウレイド化合物(2-6)を合成する。ここで、所望により、式2-6で表される化合物に対し、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入して式2-7で表される化合物とすることができる。続いて、式2-6または2-7で表される化合物に対し、公知のS-アルキル化法(例えば、国際特許第9847880号)に従い、X-R¹²⁰(Xはハロゲン原子)を作成させて式2-1で表される化合物を製造することができる。

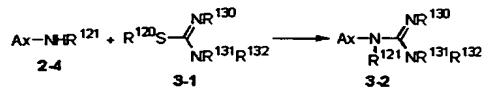
また、式2-1で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもで

きる。

【0052】

【化33】

[3]



[式中、 R^{130} 、 R^{131} および R^{132} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシリルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホ基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} は前記と同義である。)を表す。また、 R^{130} 、 R^{131} および R^{132} は、このうちの任意の2つが結合して、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-\text{NR}^1$
 $^{31}\text{R}^{132}$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ (式中、 R^{43} および R^{44} は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 Ax 、 R^{120} および R^{121} は前記と同義である。]

式2-4で表される化合物と式3-1で表される化合物とを、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140°Cで反応させることにより、式3-2で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ピリジン、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水；アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒ

ドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール類が挙げられる。

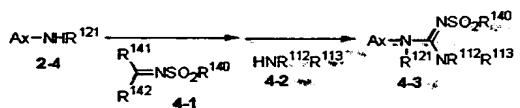
式3-2の化合物において、R¹²¹、R¹³⁰、R¹³¹またはR¹³²がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式3-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

【0053】

【化34】

[4]



[式中、R¹⁴⁰は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。R¹⁴¹、R¹⁴²は各々独立してハロゲン原子またはメチルチオ基を表す。Ax、R¹¹²、R¹¹³およびR¹²¹は前記と同義である。]

不活性溶媒中、反応温度-20~80°Cにおいて、式2-4で表される化合物と、式4-1で表される公知か公知の方法で製造できるメチレンスルホンアミド誘導体(例えば、Chem. Ber., 99, 2900(1966))とを反応させ、続いて式4-2で表されるアミンを加えて反応させることにより、式4-3で表される本発明化合物を製造することができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこ

これらの混合溶媒等が挙げられ、好ましい溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。好適な式4-1化合物としては、R¹⁴¹およびR¹⁴²が共に塩素原子である化合物が挙げられる。

【0054】

式4-3の化合物において、R¹¹²、R¹¹³またはR¹²¹がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。また、所望により、公知の方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.379-385(1991))に従い、-SO₂R¹⁴⁰で表される基の脱離を行うこともできる。

また、式4-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記的一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

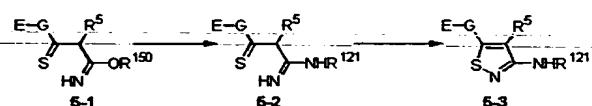
【0055】

上記製法における式1-1および式2-4で表される原料化合物はそれ自体公知化合物であるか、もしくは公知の方法により製造できる化合物であり、例えば、下記の方法により製造することができる。

(1) 3-アミノイソチアゾールの製法

3-アミノイソチアゾール(5-3)は、以下の方法によって製造できる。

【化35】

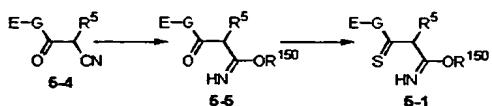


[式中、R¹⁵⁰は低級アルキル基を表し、E、G、R⁵およびR¹²¹は前記と同義である。]

式5-1で表される化合物と、式:H₂NR¹²¹で表される化合物を、公知の方法(Chem. Ber., 96, 944(1963))に従って反応させ、酸化的に閉環させることで、目的の3-アミノイソチアゾール(5-3)を製造することができる。

【0056】

【化36】

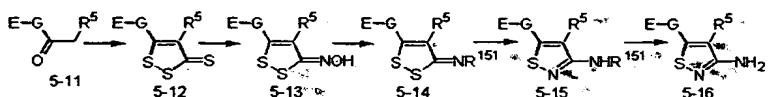


[式中、E、G、R⁵およびR¹⁵⁰は前記と同義である。]

上記の式5-1で表される化合物は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(5-4)を原料とし、公知の方法(例えば、Org. Syn. Col. Vol. II, 284(1943))に従って、式: R¹⁵⁰OHで表されるアルコール中で酸処理することによりイミド酸エステル(5-5)とした後、公知の方法(例えば、Chem. Ber., 96, 944(1963))に従い、硫化水素で処理することにより製造することができる。

【0057】

【化37】



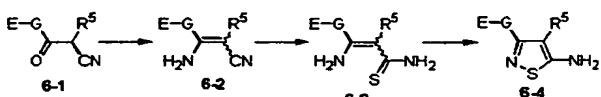
[式中、R¹⁵¹はアシル基を表し、E、GおよびR⁵は前記と同義である。]

別法として、式5-11で表されるケト化合物を原料とし、公知の方法(例えば、Tetrahedron Lett., 34, 7231(1993))に従って3H-1,2-ジチオール-3-チオン(3H-1,2-dithiole-3-thione)誘導体(5-12)とした後、オキシムを経由する公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1977, 20)に従い、目的の3-アミノイソチアゾール(5-15)を製造することができる。このイソチアゾール(5-15)は、所望により、一般的な脱アシル化法(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.349-356(1991))に従い、式5-16で表される化合物にすることができる。

【0058】

(2) 5-アミノイソチアゾールの製法

【化38】



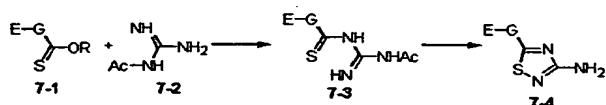
[式中、E、GおよびR⁵は前記と同義である。]

5-アミノイソチアゾール(6-4)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(6-1)を原料とし、チオアミド(6-3)を経由する公知の方法(例えば、特開昭60-13749)に従い、製造することができる。上記に示したイソチアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.166-173(1984))に従って製造することもできる。

【0059】

(3) 3-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

【化39】



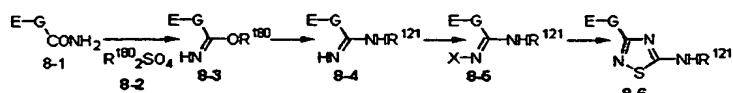
[式中、Acはアセチル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

3-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(7-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できるチオ-O-酸エステル(7-1)を原料とし、これにアセチルグアニジン(7-2)を作用させ、得られる式7-3で表される化合物を臭素で処理した後閉環させる公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1975, 1961)に従い、製造できる。また、アセチルグアニジン(7-2)の代わりに無置換のグアニジンを用いる方法(例えば、Chem. Ber. 89, 1033(1956))も使用できる。

【0060】

(4) 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

【化40】



[式中、R¹⁸⁰は低級アルキル基、Xはハロゲン原子を表し、E、GおよびR¹²¹は前記と同義である。]

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)は以下の方法によって製造することができる。すなわち、アミド化合物(8-1)を原料とし、ジアルキル硫酸(8-2)中、反応温度15~200°Cで反応させた後、中和処理して式8-3で表される化合物を得ること

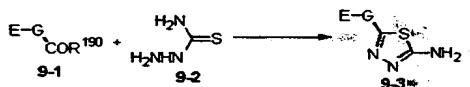
ができる。ジアルキル硫酸としてはジメチル硫酸等が好ましい。式8-3で表される化合物は不活性溶媒中、反応温度0~100°Cで、塩化アンモニウムあるいは式： $\text{H}_2\text{NR}^{121}$ で表されるアミンを作用させることで、アミジン(8-4)を得ることができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。このアミジン(8-4)を式8-5で表される化合物を経由する公知の方法(例えば、Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 1765(1973); Chem. Ber., 93, 397(1960); Chem. Ber., 87, 57(1954))に従い、目的の5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)を製造することができる。上記に示した1,2,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.492-508(1984))に従って製造することもできる。

【0061】

(5) 2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールの製法

2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールは以下の方法によって製造することができる。

【化41】

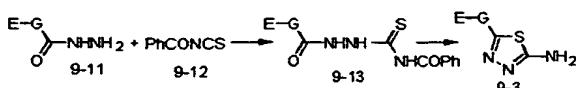


[式中、 R^{190} は水酸基またはハロゲン原子を表し、EおよびGは前記と同義である。]

それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-1の化合物を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭58-135873; J. Pharm. Soc. Jpn., 72, 1536(1952))に従い、チオセミカルバジド(9-2)を作用させることにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

【0062】

【化42】



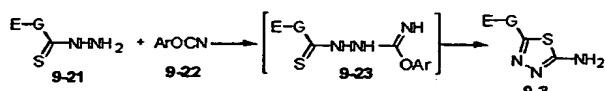
[式中、Phはフェニル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-11で表される化合物を

原料とし、不活性溶媒中、反応温度0~80°Cで、イソチオシアノ酸ベンゾイル(9-12)を作用させて式9-13で表される化合物に導くことができる。好ましい溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。これ(9-13)を反応温度50~100°Cで、硫酸で処理することにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

【0063】

【化43】



[式中、Arはアリール基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

さらに別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-21および式9-22で表される化合物を原料とし、公知の方法(例えば、*Chem. Ber.*, 98, 1359(1965))に従い目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.568-575(1984))に従って製造することもできる。

【0064】

(6) 3-アミノピラゾールの製法

【化44】



[式中、E、G、R⁵およびR¹⁰は前記と同義である。]

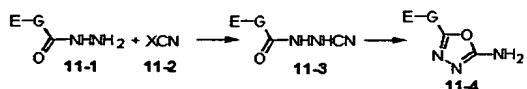
2-アミノピラゾール誘導体(10-3)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368; *Tetrahedron*, 53, 1729(1997))により製造できるシアノケトン(10-1)とヒドラジン誘導体(10-2)とを、公知の方法(例えば、*Tetrahedron*, 52, 7893(1996))に従い、不活性溶媒中、反応温度15~120°Cで反応させることにより製造できる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。上記に示したピラゾールの合

成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法（例えば、A. R. Katritzky et al., “Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5”, p.27 3-291(1984)）に従って製造することもできる。

【0065】

(7) 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールの製法

【化45】



[式中、E、GおよびXは前記と同義である。]

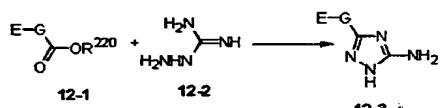
2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール(11-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できる式11-1の化合物を原料とし、公知の方法(例えば、東獨国特許第52668号 [Chem. Abs., 68, 68996p(1968)])に従い、ハロゲノシアン(11-2)を作用させた後に閉環することで、製造することができる。式11-2で表される化合物としてはプロモシアンが好ましい。

上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., “Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6”, p.440-445(1984))に従って製造することもできる。

【0066】

(8) 3-アミノ-1,2,4-トリアゾールの製法

【化46】



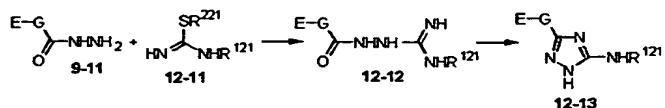
[式中、R²²⁰は低級アルキル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール誘導体(12-3)は、公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 41, 2985(1998))に従い、エステル(12-1)とアミノグアニジン(12-2)とを、塩基存在下、不活性溶媒中で、反応温度15~110°Cで反応させることにより製造することができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒としては、メタノ

ール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；水；またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0067】

【化47】



[式中、R²²¹は低級アルキル基を表し、E、GおよびR¹²¹は前記と同義である。]

別法として、公知の方法（例えば、J. Med. Chem., 28, 1628(1985)）に従い、アシルヒドラジン(9-11)とS-アルキルイソチオウレア誘導体(12-11)とを縮合させた後、加熱により環化させることにより、トリアゾール(12-13)を製造することもできる。

上記に示した1,2,4-トリアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法（例えば、A. R. Katritzky et al., “Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5”, p.761-784(1984)）に従って製造することもできる。

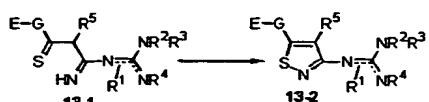
上記製法で得られるアミノ複素芳香環化合物に対し、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、化合物中のNH基に、置換基または保護基を導入することもできる。

【0068】

本発明化合物は、例えば、それぞれの5員複素芳香環ごとに以下のようない方法によっても製造することができる。

[5] 3-グアニジノイソチアゾールの製法

【化48】



[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵および2つの破線は前記と同義である。]

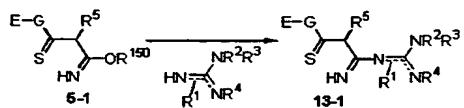
本発明の3-グアニジノイソチアゾール(13-2)は、以下の方法によって製造できる。すなわち、式13-1で表される化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下、反応温度

-20~80°Cでヨウ素または臭素を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アルコール類が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、好適にはピリジンが挙げられる。

【0069】

【化49】



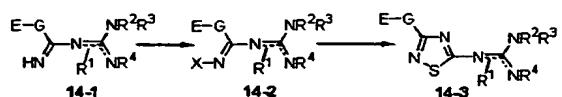
[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁵⁰および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式13-1で表される化合物は、前記の製法で得られる式5-1で表される化合物に、不活性溶媒中、反応温度0~110°Cでグアニジン(13-3)を反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アルコール類が挙げられる。

【0070】

[6] 5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

【化50】



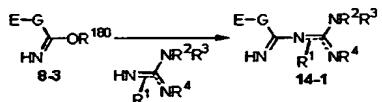
[式中、E、G、X、R¹、R²、R³、R⁴および2つの破線は前記と同義である。]

本発明の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)は以下の方法によって製造

することができる。すなわち、式14-1で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0~30°Cでハロゲン化試剤を作用させて式14-2で表される化合物を得ることができる。溶媒としては、水、または水-ジエチルエーテル混合系等が好ましく、ハロゲン化試剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウムが好ましい。式14-2で表される化合物は、不活性溶媒中、反応温度0~30°Cでチオシアノ酸塩を作用させることで目的の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)を製造できる。ここで的好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系が挙げられ、チオシアノ酸塩としてはチオシアノ酸カリウムが好ましい。

【0071】

【化51】



[式中、E、G、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁸⁰および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式14-1で表される化合物は以下の方法によって製造することができる。すなわち、前記の方法で得られる式8-3で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0~100°Cで、式13-3で表されるグアニジン誘導体を作用させることで、目的のアミジン(14-1)を製造することができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等、アルコール系溶媒が挙げられる。

【0072】

上記製法で得られるグアニジノ複素芳香環化合物のうち、化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

また、Eで表される部分構造を有する上記化合物のうち、E中にカルボニル基を含む場合は、必要に応じて保護基を導入することもできる。保護基としては、例えば”Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed. (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, inc., p 175-223(1991))に記載の各種の保護基が使用可能である。好ましくは、ジメチルアセタール等の非環状アセタール；1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン等の環状アセタール；1,3-ジチア

ン等のチオアセタール；オキシム等が挙げられる。脱保護についても例えば同文献記載の方法で行うことができる。

【0073】

本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみに限定されるものではない。具体例において、使用する略号の意味は以下の通りである。

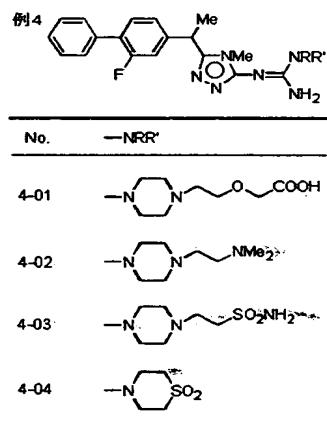
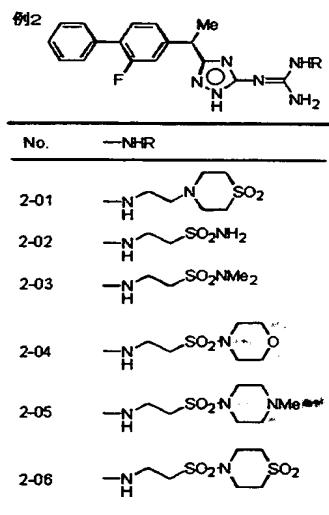
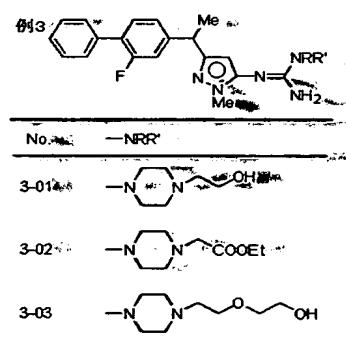
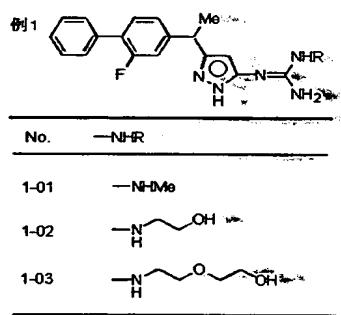
Me : メチル

Et : エチル

Ph : フェニル

【0074】

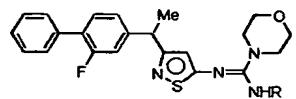
【化52】



【0075】

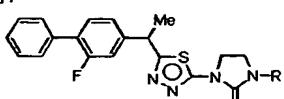
【化53】

例5



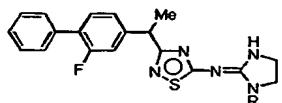
No.	$-NHR$
5-01	--NH_2
5-02	$\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5-03	$\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-04	$\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5-05	$\text{--NHSO}_2\text{Me}$
5-06	$\text{--NHSO}_2\text{NMe}_2$

例7



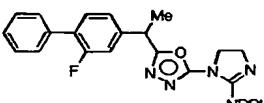
No.	$-R$
7-01	$\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{N}(cyclohexyl)O$
7-02	$\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

例6



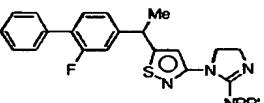
No.	$-R$
6-01	--H
6-02	$\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
6-03	$\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{N}(cyclohexyl)O$

例8



No.	$-NRR'$
8-01	$\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(cyclohexyl)O$
8-02	$\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

例9

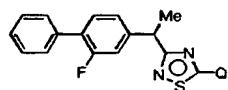


No.	$-NRR'$
9-01	$\text{--N}(cyclohexyl)O$
9-02	$\text{--N}(cyclohexyl)NMe$

【0076】

【化54】

例1〇

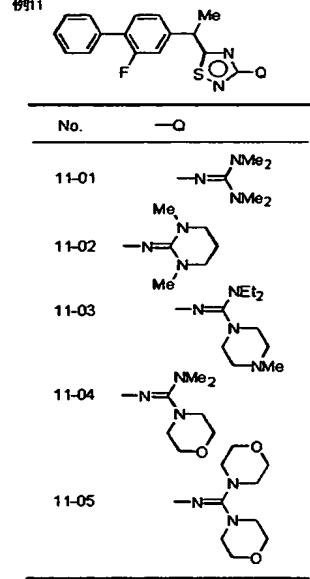


No.	-Q	No.	-Q
10-01		10-07	
10-02		10-08	
10-03		10-09	
10-04			
10-05		10-10	
10-06			

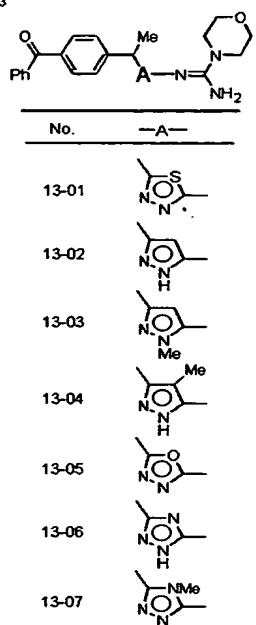
【0077】

【化55】

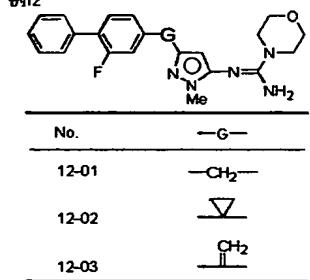
例11



例13

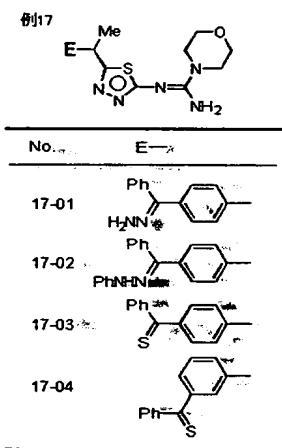
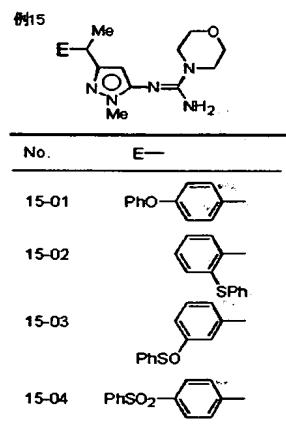
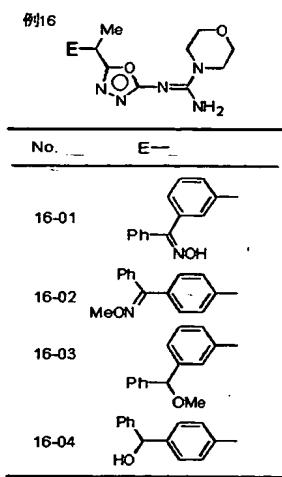
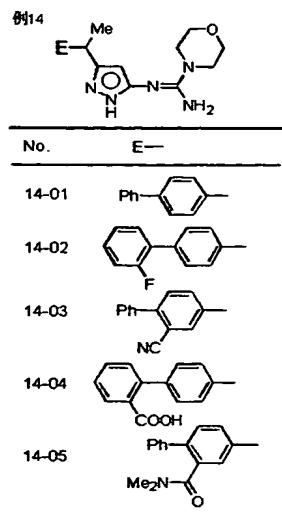


例12



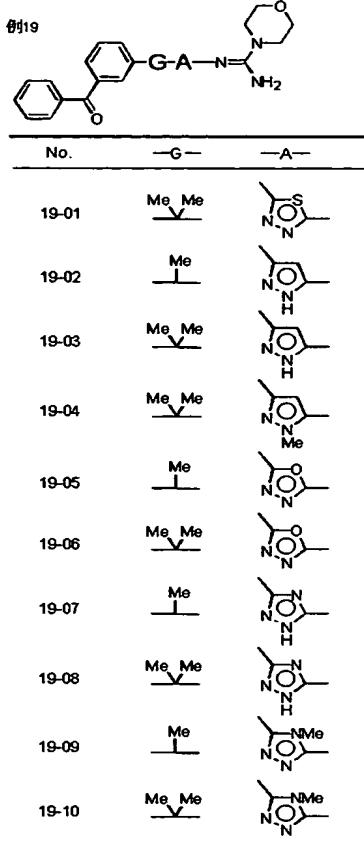
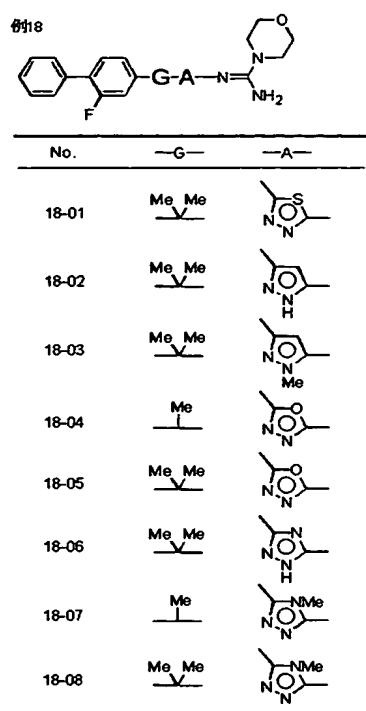
【0078】

【化56】



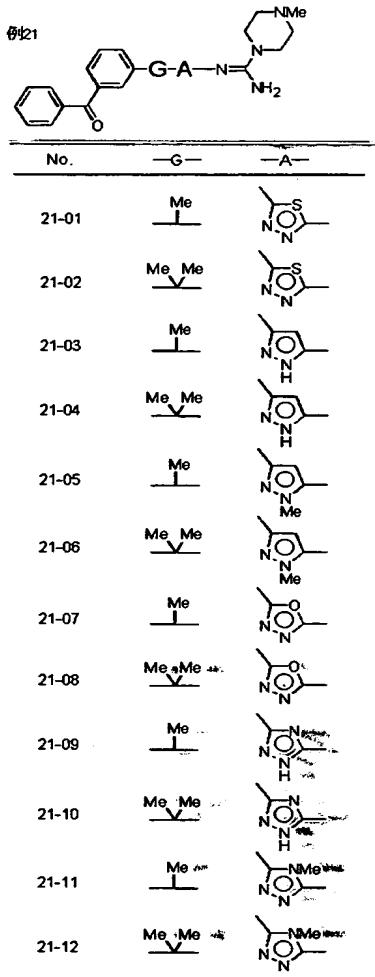
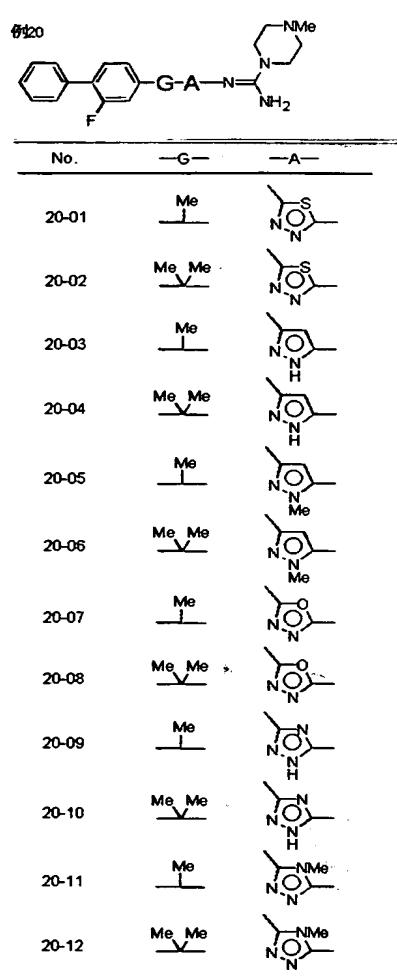
【0079】

【化57】



【0080】

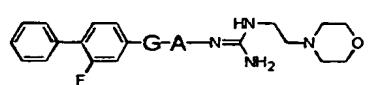
【化 58】



【0081】

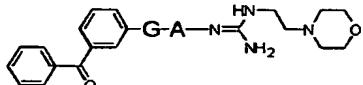
【化59】

例22



No.	—G—	—A—
22-01	Me	
22-02	Me Me	
22-03	Me	
22-04	Me Me	
22-05	Me	
22-06	Me Me	
22-07	Me	
22-08	Me Me	
22-09	Me	
22-10	Me Me	
22-11	Me	
22-12	Me Me	

例23



No.	—G—	—A—
23-01	Me	
23-02	Me Me	
23-03	Me	
23-04	Me Me	
23-05	Me	
23-06	Me Me	
23-07	Me	
23-08	Me Me	
23-09	Me	
23-10	Me Me	
23-11	Me	
23-12	Me Me	

【0082】

【化 60】

例24

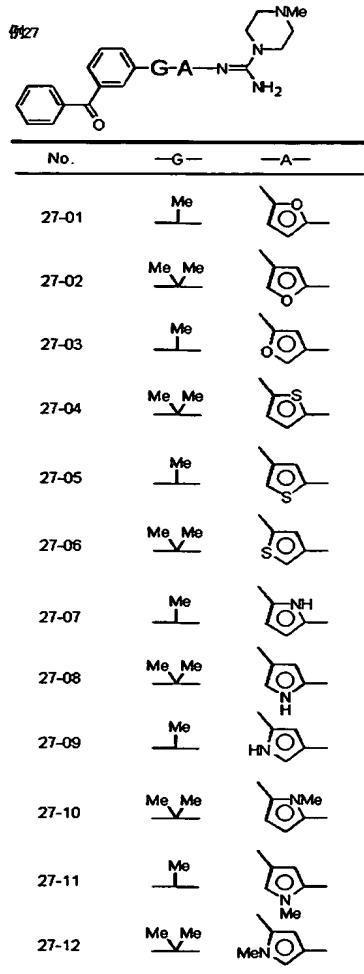
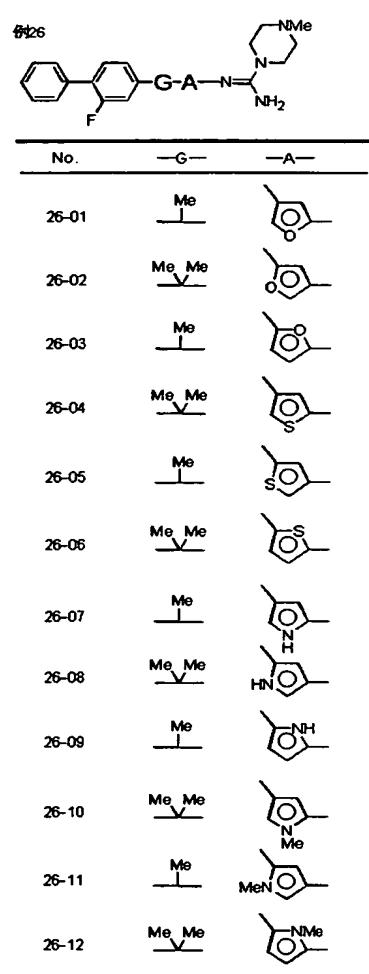
No.	-G-	-A-
24-01	Me	
24-02	Me Me	
24-03	Me	
24-04	Me Me	
24-05	Me	
24-06	Me Me	
24-07	Me	
24-08	Me Me	
24-09	Me	
24-10	Me Me	
24-11	Me	
24-12	Me Me	

例25

No.	-G-	-A-
25-01	Me	
25-02	Me Me	
25-03	Me	
25-04	Me Me	
25-05	Me	
25-06	Me Me	
25-07	Me	
25-08	Me Me	
25-09	Me	
25-10	Me Me	
25-11	Me	
25-12	Me Me	

【0083】

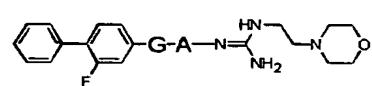
【化 61】



【0084】

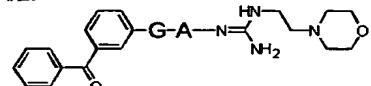
【化62】

例28



No.	—G—	—A—
28-01	Me	
28-02	Me, Me	
28-03	Me	
28-04	Me, Me	
28-05	Me	
28-06	Me, Me	
28-07	Me	
28-08	Me, Me	
28-09	Me	
28-10	Me, Me	
28-11	Me	
28-12	Me, Me	

例29



No.	—G—	—A—
29-01	Me	
29-02	Me, Me	
29-03	Me	
29-04	Me, Me	
29-05	Me	
29-06	Me, Me	
29-07	Me	
29-08	Me, Me	
29-09	Me	
29-10	Me, Me	
29-11	Me	
29-12	Me, Me	

【0085】

【実施例】

以下に実施例および参考例により本発明を説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

実施例等において、使用する略号の意味は以下の通りである。

DMSO：ジメチルスルホキシド

Et：エチル

Me：メチル

THF：テトラヒドロフラン

IPA：イソプロピルアルコール

Bz : ベンゾイル

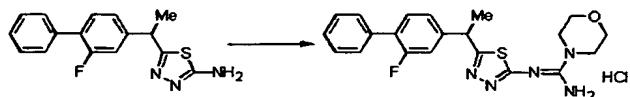
Boc : t-ブトキシカルボニル

【0086】

実施例1

N' - {5- [1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル} -4-モルホリンカルボキシミドアミド 塩酸塩

【化63】



60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(10m1)懸濁液に、参考例1で得た化合物(2g)のTHF(50m1)溶液を0℃で加えた。15分後、シアノモルホリン(0.98m1)を加え1時間攪拌後、室温に戻し終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(1.7g)を得た。これをジオキサン(15m1)に溶かした後、4N-塩酸/ジオキサン溶液で処理して、目的物(1.1g)を得た。

融点: 199 - 202°C

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.79(d, 3H, J=7.2Hz), 3.78-3.89(m, 8H), 4.51(q, 1H, J=7.2Hz), 7.04-7.16(m, 2H), 7.33-7.53(m, 6H)

IR(KBr) [cm⁻¹]: 3440, 3215, 3096, 2856, 1652, 1620, 1540, 1471, 1120, 698

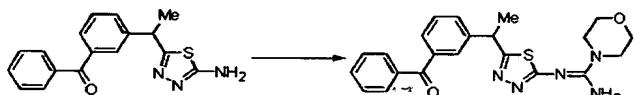
元素分析(%): 計算値: C, 51.31; H, 5.17; N, 15.63; Cl, 7.91, 実測値: C, 56.30; H, 5.21; N, 15.72; Cl, 8.11

【0087】

実施例2

N' - {5- [1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル} -4-モルホリンカルボキシミドアミド

【化64】



60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(20ml)懸濁液に、参考例4で得た化合物(2g)のTHF(15ml)溶液を0°Cで加えた。30分後、シアノモルホリン(0.99ml)を加え30分攪拌後、室温に戻し二日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(2.0g)を得た。IPAから再結晶を行い、目的物(1.5g)を得た。

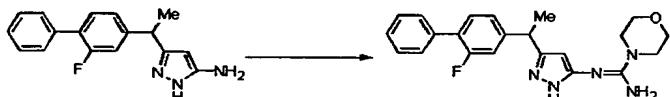
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78(d, 3H, J=7.2Hz), 3.47-3.55(m, 4H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.47(q, 1H, J=7.2Hz), 7.39-7.69(m, 6H), 7.76-7.82(m, 3H)

【0088】

実施例3

N'-{3-[1-(2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化65】



参考例5で得た化合物を用い、実施例2と同様な操作により目的物を得た。

融点: 175 - 176°C

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.69(d, 3H, J=7.3Hz), 3.69-3.81(8H, m), 4.23(q, 1H, J=7.3Hz), 5.78(s, 1H), 5.79(br=s, 1H), 7.06-7.17(m, 2H), 7.32-7.54(m, 6H)

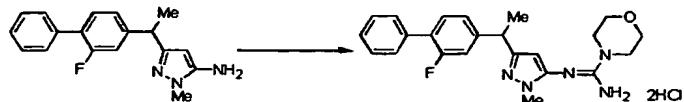
IR(KBr) [cm⁻¹]: 3306, 3067, 2857, 1653, 1602, 1546, 1483, 1443, 1415, 1371, 1266, 1112, 1069, 990, 971, 915, 890, 832, 769, 742, 698

【0089】

実施例4

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシミドアミド 二塩酸塩

【化66】



参考例6で得た化合物を用い、実施例1と同様な操作により目的物を得た。

融点: 175 - 179°C

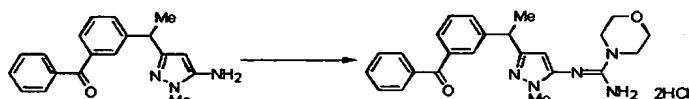
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.53-3.60(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.64-3.72(m, 4H), 4.14(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.13(s, 1H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.34-7.53(m, 6H), 8.00(br-s, 2H), 9.98(br-s, 1H)
 $\text{IR}(\text{KBr}) [\text{cm}^{-1}]$: 3416, 3084, 2973, 1668, 1618, 1534, 1419, 1115, 699

【0090】

実施例5

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシミドアミド 二塩酸塩

【化67】



参考例8で得た化合物を用い、実施例1と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.56(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.51-3.57(m, 4H), 3.62(s, 3H), 3.64-3.70(m, 4H), 4.18(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.07(s, 1H), 7.44-7.74(m, 9H), 7.97(br-s, 2H), 9.86(br-s, 1H)

【0091】

実施例6

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシミドアミド

【化68】



参考例12で得た化合物をアセトニトリル(5mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.08mL)、モルホリン(0.07mL)を加えた。室温で硝酸銀(0.10g)をアセトニトリル(5mL)に溶かした溶液を反応液に滴下し、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、モルホリノ体(0.10g)を得た。モルホリノ体(0.10g)を塩化メチレン(5mL)に溶かし、室温でトリフルオロ酢酸(2mL)を滴下した。3時間攪拌後、反応液を濃縮し、目的物(0.09g)を得た。

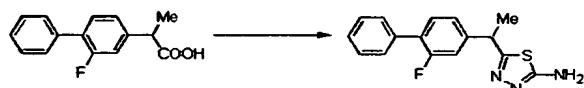
¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1.68(d, 3H, J=7.3Hz), 3.45-3.52(m, 4H), 3.70-3.76(m, 4H), 4.18(q, 1H, J=7.3Hz), 7.07(br-s, 2H), 7.11-7.20(m, 2H), 7.30-7.55(m, 6H)

【0092】

参考例1

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン

【化69】



フルルビプロフェン(10.0g)をジオキサン(100mL)に溶かし、チオセミカルバジド(3.73g)を加え、90℃で30分加熱攪拌した。オキシ塩化リン(3.75mL)を添加後、6時間反応液を還流し、室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、分液、抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶を再結晶(エタノール)し、目的物(8.0g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78(d, 3H, J=7.3Hz), 4.44(q, 1H, J=7.3Hz), 5.16(br-s, 2H), 7.08-7.19(m, 2H), 7.33-7.56(m, 6H)

【0093】

参考例2

2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル
【化70】



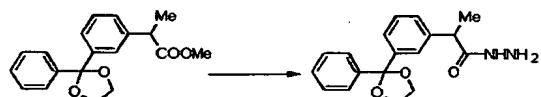
文献記載の方法(特開昭63-152368)と同様にして、ケトプロフェンより目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48(d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.63(s, 3H), 3.71(q, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.05–4.07(m, 4H), 7.23–7.52(m, 9H)

【0094】

参考例3

2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパノヒドラジン
【化71】



参考例2で得た化合物(10.0g)にエタノール(10ml)、ヒドラジン・一水和物(6ml)を加え、2時間還流した。室温まで冷却後、水中に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、目的物(9.8g)を得た。

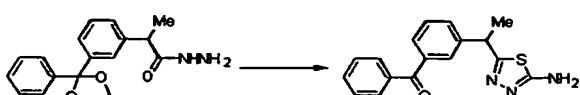
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.52(q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.80(br-s, 2H), 4.01–4.11(m, 4H), 6.55(br-s, 1H), 7.19–7.54(m, 9H)

【0095】

参考例4

{3-[1-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化72】



参考例3で得た化合物(12.4g)のクロロホルム(100ml)溶液に、室温でイソチオ

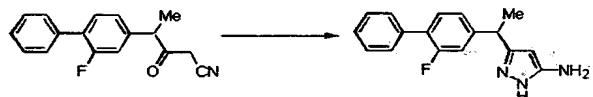
シアノ酸ベンゾイル(4.8ml)を滴下し、30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を濃硫酸(50ml)に溶かし、室温で30分攪拌後、70°Cで4時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、5N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(4.2g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78(d, 3H, J=7.2Hz), 4.48(q, 1H, J=7.2Hz), 5.05(br-s, 2H), 7.41-7.82(m, 9H)

【0096】

参考例5

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-アミン
【化73】



公知化合物であるシアノ体：4-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル(2.00g)(特開昭63-152368)をエタノール(30ml)、酢酸(20ml)に溶解し、ヒドラジン・一水和物(0.73ml)を加え、室温で10時間攪拌後、50°Cで5時間攪拌した。反応液をトルエンと共に濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物(1.95g)を得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41(d, 3H, J=7.3Hz), 4.07(q, 1H, J=7.3Hz), 5.15(s, 1H), 6.87-7.55(m, 8H)

【0097】

参考例6

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン
【化74】



公知化合物であるシアノ体：4-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル(3.0g)(特開昭63-152368)のエタノール(30ml)溶液に、メチルヒドラジン(1.2ml)を加え、60°Cで3時間加熱した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.6g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.58(d, 3H, J=7.2Hz), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.05(q, 1H, J=7.2Hz), 5.36(s, 1H), 7.02-7.14(m, 2H), 7.28-7.53(m, 6H)

【0098】

参考例7

3-オキソ-4-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]ペンタンニトリル

【化75】



60%-水素化ナトリウム(8.44g)のTHF(200ml)懸濁液を加熱還流した中に、参考例2で得た化合物(30.0g)とアセトニトリル(8.67g)のTHF(100ml)溶液を4時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間加熱還流した後、室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して目的物(28.2g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42(d, 3H, J=7.0Hz), 3.33(s, 2H), 3.88(q, 1H, J=7.0Hz), 4.03-4.08(m, 4H), 7.25-7.51(m, 9H)

【0099】

参考例8

{3-[1-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化76】



参考例7で得た化合物(4.0g)のエタノール(40ml)溶液に、メチルヒドラジン(1.3ml)を加え、60°Cで3時間加熱した。室温に冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をTHF(20ml)に溶かした。1N-塩酸(20ml)を加え、60°Cで2.5時間加熱した。1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.3g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60(d, 3H, J=7.2Hz), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.11(q, 1H, J=7.2Hz), 5.33(s, 1H), 7.34-7.82(m, 9H)

【0100】

参考例9

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

【化77】



ナトリウム(6.8g)をエタノール(200ml)に加え、ナトリウムエトキシド溶液を調製した。0°Cで、アミノグアニジン塩酸塩(32g)を加え、続いて、フルルビプロフェンエチルエステル(20g)をエタノール(200ml)に溶かした溶液を先の反応液に滴下した。滴下後、反応液を13時間還流した。室温まで冷却後、エタノールを濃縮した。残渣に水を加え、1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、目的物(4.0g)を得た。

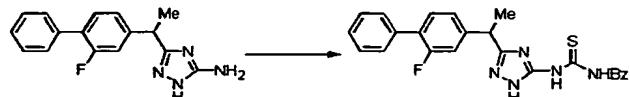
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.69(d, 3H, J=7.2Hz), 4.15(q, 1H, J=7.2Hz), 7.07-7.17(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

【0101】

参考例10

N-ベンゾイル-N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア

【化78】



参考例9で得た化合物(1.0g)を1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、ベンゾイ
ルイソチオシアート(0.53ml)を加え、反応液を還流した。5時間後、反応液を
濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、目的物(0.8g)を得た。

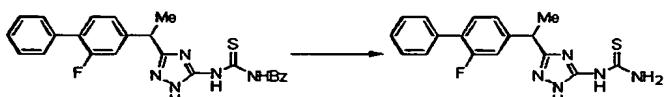
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.72(d, 3H, J=7.2Hz), 4.26(q, 1H, J=7.2Hz), 7.08-7.19(m, 2H), 7.30-7.68(m, 9H), 7.85-7.92(m, 2H)

【0102】

参考例11

N-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾ
ール-5-イル}チオウレア

【化79】



参考例10で得た化合物(0.7g)をTHF(5ml)とメタノール(5ml)に溶かし、炭酸力
リウム(0.33g)を加えた。70°Cで2時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水を加え、
酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル
カラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1)で精製し、目的物(0.3g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.61(d, 3H, J=7.2Hz), 4.34(q, 1H, J=7.2Hz), 7.16-7.28(m, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 8.69(br-s, 1H), 9.06(br-s, 1H)

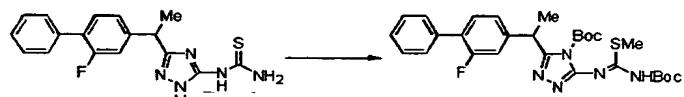
【0103】

参考例12

3-{{[(t-ブトキシカルボニル)アミノ](メチルスルファニル)メチリデン]アミノ}-5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-

4-カルボン酸t-ブチル

【化80】



参考例11で得た化合物(0.3g)をアセトン(10ml)に溶かし、炭酸カリウム(0.24g)、ヨウ化メチル(0.11ml)を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、イソチオウレア(0.3g)を得た。得られたイソチオウレア(0.27g)をTHF(5ml)に溶かし、この溶液を60%-水素化ナトリウム(64mg)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に0°Cで滴下した。20分後、Boc₂O(0.35g)のTHF(5ml)溶液を反応液に滴下し、1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、目的物(0.28g)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ~ppm: 1.52(s, 9H), 1.58(s, 9H), 1.77(d, 3H, J=7.2Hz), 2.52(s, 3H), 5.07(q, 1H, J=7.2Hz), 7.09~7.18(m, 2H), 7.32~7.54(m, 6H), 11.61(br,s, 1H).

【0104】

試験例 1

アジュvant関節炎の抑制

実験動物としてSD系雄性ラットを用いた。Mycobacterium butyricumの死菌菌体を0.5%の濃度になるよう流動パラフィンに懸濁した液をラットの右側後肢足蹠皮下に注入した。17日後に左側後肢にも明確な二次炎症の発症が認められた動物を選び、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を5日間連続経口投与し、投与終了から5時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行なった。その結果を表1に示す。

【表1】

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数	浮腫量の増加(ml)	
			注射足	非注射足
—	—	10	0.23	0.06

実施例4の化合物	50	10	-0.24	-0.17
インドメタシン	0.5	10	-0.70	-0.57

【0105】

【発明の効果】

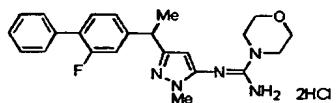
本発明により、物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す薬剤の提供が可能になった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す薬剤を提供する。

【解決手段】 下式で表される化合物に代表される五員複素芳香環化合物。



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 平成11年 特許願 第201447号
受付番号 59900681834
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成11年 7月19日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 7月15日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名 住友製薬株式会社